Ce document constitue un outil de documentation et n'engage pas la responsabilité des institutions

►B **RÈGLEMENT (CE) N° 1394/2007 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL**

du 13 novembre 2007

concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

(JO L 324 du 10.12.2007, p. 121)

Modifié par:

		Journal officiel		
		n°	page	date
►M1	Règlement (UE) n° 1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010	L 348	1	31.12.2010

Rectifié par:

►C1 Rectificatif, JO L 87 du 31.3.2009, p. 174 (1394/2007)

▼B

RÈGLEMENT (CE) Nº 1394/2007 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

du 13 novembre 2007

concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) nº 726/2004

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté européenne, et notamment son article 95,

vu la proposition de la Commission,

vu l'avis du Comité économique et social européen ([1]),

après consultation du Comité des régions,

statuant conformément à la procédure visée à l'article 251 du traité ([2]),

considérant ce qui suit:

(1) Des progrès scientifiques récents en biotechnologie cellulaire et moléculaire ont conduit à la mise au point de thérapies innovantes, telles que la thérapie génique, la thérapie cellulaire somatique ou l'ingénierie tissulaire. Cette discipline naissante, la biomédecine, offre de nouvelles possibilités de traitement des maladies et des dysfonctionnements du corps humain.

(2) Dans la mesure où les produits de thérapie innovante sont présentés comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ou comme pouvant être utilisés chez l'homme ou administrés à celui-ci en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action principalement pharmacologique, immunologique ou métabolique, ils constituent des médicaments biologiques au sens de l'annexe I de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ([3]), lue conjointement avec la définition des médicaments reprise à l'article 1er, point 2, de ladite directive. En conséquence, toute réglementation régissant leur production, leur distribution ou leur utilisation doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique.

([1]) JO C 309 du 16.12.2006, p. 15.

([2]) Avis du Parlement européen du 25 avril 2007 (non encore paru au Journal officiel) et décision du Conseil du 30 octobre 2007.

([3]) JO L 311 du 28.11.2001, p. 67. Directive modifiée en dernier lieu par le règlement (CE) nº 1901/2006 (JO L 378 du 27.12.2006, p. 1).

▼B

(3) Pour des raisons de clarté, les produits thérapeutiques complexes doivent avoir une définition juridique précise. Les médicaments de thérapie génique et les médicaments de thérapie cellulaire somatique ont été définis à l'annexe I de la directive 2001/83/CE, mais il n'y a pas encore de définition juridique des produits issus de l'ingénierie tissulaire. Lorsque les produits sont réalisés à partir de cellules ou tissus viables, l'action pharmacologique, immunologique ou métabolique doit être considérée comme le mode d'action principal. Il convient également de préciser que les produits qui ne répondent pas à la définition de médicament, comme les produits composés exclusivement de matériaux non viables dont l'action essentielle est obtenue par des moyens physiques, ne peuvent être, par définition, des médicaments de thérapie innovante.

(4) Selon la directive 2001/83/CE et les directives relatives aux dispositifs médicaux, la base utilisée pour déterminer le régime réglementaire applicable aux combinaisons de médicaments et de dispositifs médicaux est le mode d'action principal du produit combiné. Cependant, la complexité des médicaments combinés de thérapie innovante contenant des cellules ou des tissus viables impose une démarche spécifique. Pour ces produits, quel que soit le rôle du dispositif médical, l'action pharmacologique, immunologique ou métabolique de ces cellules ou tissus doit être considérée comme le mode d'action principal du produit combiné. Ces produits combinés doivent toujours être régis par le présent règlement.

(5) En raison de la nouveauté, de la complexité et de la spécificité technique des médicaments de thérapie innovante, des règles harmonisées adéquates sont nécessaires pour assurer leur libre circulation dans la Communauté et le bon fonctionnement du marché intérieur dans le secteur de la biotechnologie.

(6) Le présent règlement est une *lex specialis* qui introduit des dispositions complétant celles qui sont énoncées dans la directive 2001/83/CE. Son objet devrait consister à réglementer les médicaments de thérapie innovante qui sont destinés à être mis sur le marché dans les États membres et sont préparés industriellement ou fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel, conformément à l'objet général de la législation pharmaceutique communautaire défini au titre II de la directive 2001/83/CE. Il convient d'exclure du champ d'application du présent règlement les médicaments de thérapie innovante qui sont préparés de façon ponctuelle, selon des normes de qualité spécifiques, et utilisés au sein du même État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé, tout en veillant à ce qu'il ne soit pas porté atteinte aux règles communautaires applicables en matière de qualité et de sécurité.

(7) Il importe que la réglementation des médicaments de thérapie innovante au niveau communautaire ne porte pas atteinte aux décisions prises par les États membres concernant l'opportunité d'autoriser l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines, par exemple les cellules souches embryonnaires, ou de cellules animales. Il convient qu'elle n'influence pas non plus l'application des législations nationales interdisant ou limitant la vente, la distribution ou l'utilisation de médicaments contenant de telles cellules, consistant dans de telles cellules ou issus de celles-ci.

▼B

(8) Le présent règlement respecte les droits fondamentaux et observe les principes inscrits dans la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne et tient également compte de la convention du Conseil de l'Europe pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: convention sur les droits de l'homme et la biomédecine.

(9) Tous les autres médicaments biotechnologiques modernes actuellement réglementés au niveau communautaire sont déjà soumis à une procédure centralisée d'autorisation, qui prévoit une évaluation scientifique unique de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du produit, réalisée selon les exigences les plus strictes par l'Agence européenne des médicaments instituée par le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments ([1]) (ci-après dénommée «l'Agence»). Il y a lieu que cette procédure soit également obligatoire pour les médicaments de thérapie innovante afin de pallier la pénurie d'expertise dans la Communauté, d'assurer un niveau élevé d'évaluation scientifique de ces médicaments dans la Communauté, de préserver la confiance des patients et des professions médicales dans l'évaluation et de faciliter l'accès de ces technologies novatrices au marché communautaire.

(10) L'évaluation des médicaments de thérapie innovante demande souvent une expertise très spécifique, qui va au-delà du domaine pharmaceutique traditionnel et comprend des aspects à la frontière d'autres disciplines, telles que la biotechnologie et les dispositifs médicaux. C'est pourquoi il convient de créer, au sein de l'Agence, un comité des thérapies innovantes, qui serait chargé de préparer un projet d'avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité de chaque produit de thérapie innovante soumis à l'approbation finale du comité des médicaments à usage humain de l'Agence. En outre, le comité des thérapies innovantes devrait également être consulté pour l'évaluation de tout autre médicament nécessitant une expertise spécifique relevant de son domaine de compétence.

(11) Il convient que ce comité des thérapies innovantes rassemble la meilleure expertise disponible en matière de médicaments de thérapie innovante dans la Communauté. Il y a lieu que la composition du comité des thérapies innovantes couvre de façon appropriée des domaines scientifiques en rapport avec celles-ci, y compris la thérapie génique, la thérapie cellulaire, l'ingénierie tissulaire, les dispositifs médicaux, la pharmacovigilance et l'éthique. Les associations de patients et les cliniciens ayant une expérience scientifique des médicaments de thérapie innovante devraient également être représentés.

([1]) JO L 136 du 30.4.2004, p. 1. Règlement modifié par le règlement (CE) n° 1901/2006.

▼B

(12) Afin de garantir la cohérence scientifique et l'efficacité du système, il convient que l'Agence assure la coordination entre le comité des thérapies innovantes et ses autres comités, groupes consultatifs et groupes de travail, notamment le comité des médicaments à usage humain, le comité des médicaments orphelins et le groupe «avis scientifique».

(13) Il importe que les médicaments de thérapie innovante soient soumis aux mêmes principes réglementaires que les autres types de médicaments biotechnologiques. Cependant, les exigences techniques peuvent être très spécifiques, notamment le type et la quantité de données de qualité ainsi que de données précliniques et cliniques nécessaires pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Si ces exigences sont déjà définies à l'annexe I de la directive 2001/83/CE dans le cas des médicaments de thérapie génique et des médicaments de thérapie cellulaire somatique, elles doivent encore l'être pour ce qui est des produits issus de l'ingénierie tissulaire. Il convient de le faire selon une procédure comportant suffisamment de souplesse pour tenir compte aisément de l'évolution rapide de la science et de la technologie.

(14) La directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil ([1]) établit des normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains. Le présent règlement ne devrait pas déroger aux principes fondamentaux énoncés dans la directive 2004/23/CE, mais devrait les compléter, le cas échéant, par des exigences supplémentaires. Lorsqu'un médicament de thérapie innovante contient des cellules ou des tissus humains, il y a lieu que la directive 2004/23/CE ne s'applique qu'en ce qui concerne le don, l'obtention et le contrôle, les autres aspects étant couverts par le présent règlement.

(15) En matière de don de cellules ou tissus humains, il convient de respecter les principes tels que l'anonymat du donneur et du receveur, l'altruisme du donneur et la solidarité entre donneur et receveur. En principe, les cellules ou tissus humains contenus dans les médicaments de thérapie innovante doivent provenir de dons volontaires et non rémunérés. Les États membres devraient être invités à prendre toutes les mesures nécessaires pour encourager le secteur public et le secteur non lucratif à contribuer fortement à l'obtention de cellules ou de tissus humains, étant donné que les dons de tissus et cellules, volontaires et non rémunérés, sont de nature à contribuer au relèvement des normes de sécurité des tissus et cellules et, partant, à la protection de la santé humaine.

([1]) JO L 102 du 7.4.2004, p. 48.

▼B

(16) Il convient que les essais cliniques des médicaments de thérapie innovante soient menés conformément aux principes généraux et aux exigences éthiques énoncés dans la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ([1]). Toutefois, la directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments ([2]), devrait être adaptée par l'adoption de règles particulières afin de tenir pleinement compte des caractéristiques techniques spécifiques des médicaments de thérapie innovante.

(17) Il importe que la fabrication de médicaments de thérapie innovante soit conforme aux principes des bonnes pratiques de fabrication, tels que définis par la directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain ([3]), principes adaptés, le cas échéant, pour tenir compte de la nature spécifique de ces médicaments. En outre, il convient de définir des lignes directrices spécifiques aux médicaments de thérapie innovante, de manière à refléter correctement la nature particulière de leur processus de fabrication.

(18) Les médicaments de thérapie innovante peuvent inclure des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux implantables actifs. Ces dispositifs devraient satisfaire aux exigences essentielles énoncées respectivement dans la directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux ([4]) et dans la directive 90/385/CEE du Conseil du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs ([5]), afin qu'un niveau de qualité et de sécurité suffisant soit assuré. Les résultats de l'évaluation du dispositif médical ou du dispositif médical implantable actif par un organisme notifié conformément à ces directives devraient être reconnus par l'Agence dans l'évaluation d'un médicament combiné de thérapie innovante effectuée au titre du présent règlement.

(19) Les exigences de la directive 2001/83/CE relatives au résumé des caractéristiques du produit, à l'étiquetage et à la notice devraient être adaptées aux spécificités techniques des médicaments de thérapie innovante par l'adoption de règles particulières relatives à ces produits. Ces règles devraient respecter pleinement le droit des patients de connaître l'origine des cellules ou tissus utilisés dans la préparation des médicaments de thérapie innovante, l'anonymat du donneur devant toutefois être respecté.

([1]) JO L 121 du 1.5.2001, p. 34. Directive modifiée par le règlement (CE) n° 1901/2006.
([2]) JO L 91 du 9.4.2005, p. 13.
([3]) JO L 262 du 14.10.2003, p. 22.
([4]) JO L 169 du 12.7.1993, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil (JO L 247 du 21.9.2007, p. 21).
([5]) JO L 189 du 20.7.1990, p. 17. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 2007/47/CE.

▼B

(20) Le suivi de l'efficacité et des effets indésirables est un aspect fondamental de la réglementation des médicaments de thérapie innovante. Le demandeur devrait donc préciser, dans sa demande d'autorisation de mise sur le marché, si des mesures sont envisagées pour assurer ce suivi et, le cas échéant, lesquelles. Lorsque des raisons de santé publique le justifient, il y a lieu que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soit également tenu de mettre en place un système approprié de gestion des risques afin de traiter les risques liés aux médicaments de thérapie innovante.

(21) Le fonctionnement du présent règlement requiert l'établissement de lignes directrices soit par l'Agence soit par la Commission. Il y a lieu de procéder à une consultation ouverte à toutes les parties intéressées, en particulier les autorités des États membres et l'industrie, afin de permettre la mise en commun des compétences, limitées dans ce domaine, et de garantir la proportionnalité. Les lignes directrices sur l'application de bonnes pratiques cliniques et de fabrication devraient être établies dans les plus brefs délais, de préférence au cours de la première année suivant l'entrée en vigueur du présent règlement et avant sa date d'application.

(22) Un système permettant une traçabilité complète du patient, du produit et de ses matières de départ est essentiel au suivi de la sécurité des médicaments de thérapie innovante. Il convient que l'établissement et la mise en œuvre de ce système soient réalisés de manière à assurer la cohérence et la compatibilité avec les exigences de traçabilité contenues dans la directive 2004/23/CE pour ce qui est des cellules et tissus humains, et dans la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins ([1]). Il importe que le système de traçabilité respecte également les dispositions de la directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 24 octobre 1995 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données ([2]).

(23) Comme la science évolue très rapidement dans ce domaine, il convient que les entreprises qui mettent au point des médicaments de thérapie innovante puissent demander des avis scientifiques à l'Agence, y compris en ce qui concerne les activités postérieures à l'autorisation. À titre d'incitation, il importe de maintenir au minimum la redevance due pour de tels conseils scientifiques par les petites et moyennes entreprises et de la réduire pour d'autres demandeurs.

(24) Il convient que l'Agence soit habilitée à formuler des recommandations scientifiques portant sur la conformité avec les critères scientifiques qui définissent les médicaments de thérapie innovante d'un produit donné à base de gènes, de cellules ou de tissus, afin d'identifier, le plus tôt possible, les questions concernant la délimitation de la frontière avec d'autres domaines, tels que les cosmétiques ou les dispositifs médicaux, susceptibles de se poser à mesure que la science évolue. Compte tenu de ses compétences uniques, le comité des thérapies innovantes devrait jouer un rôle essentiel dans la fourniture de ces conseils.

([1]) JO L 33 du 8.2.2003, p. 30.

([2]) JO L 281 du 23.11.1995, p. 31. Directive modifiée par le règlement (CE) n° 1882/2003 (JO L 284 du 31.10.2003, p. 1).

▼B

(25) Les études nécessaires pour démontrer la qualité et la sécurité non clinique des médicaments de thérapie innovante sont souvent réalisées par des petites et moyennes entreprises. Afin d'inciter à la réalisation de ces études, il convient d'introduire un système d'évaluation et de certification des résultats desdites études par l'Agence, indépendamment de toute demande d'autorisation de mise sur le marché. Quand bien même la certification ne serait pas juridiquement contraignante, ce système devrait aussi viser à faciliter l'évaluation de toute demande ultérieure d'essais cliniques et d'autorisation de mise sur le marché reposant sur les mêmes données.

(26) Afin de tenir compte des développements scientifiques et techniques, la Commission devrait être habilitée à adopter toute modification nécessaire des exigences techniques applicables aux demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments de thérapie innovante, au résumé des caractéristiques du produit, à l'étiquetage et à la notice. La Commission devrait veiller à ce que les informations utiles concernant les mesures envisagées soient mises à la disposition des parties intéressées sans retard.

(27) Il convient de prévoir des dispositions en vue de l'établissement d'un rapport sur la mise en œuvre du présent règlement à la lumière de l'expérience acquise, une attention particulière étant accordée aux différents types de médicaments de thérapie innovante autorisés.

(28) Les avis du comité scientifique des médicaments et des dispositifs médicaux, en ce qui concerne l'ingénierie tissulaire, et du groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies ont été pris en considération, ainsi que l'expérience internationale dans ce domaine.

(29) Il y a lieu d'arrêter les mesures nécessaires pour la mise en œuvre du présent règlement en conformité avec la décision 1999/468/CE du Conseil du 28 juin 1999 fixant les modalités de l'exercice des compétences d'exécution conférées à la Commission ([1]).

(30) Il convient en particulier d'habiliter la Commission à adopter les modifications aux annexes I à IV du présent règlement et à l'annexe I de la directive 2001/83/CE. Ces mesures ayant une portée générale et ayant pour objet de modifier des éléments non essentiels du présent règlement et de la directive 2001/83/CE, elles doivent être arrêtées selon la procédure de réglementation avec contrôle prévue à l'article 5 *bis* de la décision 1999/468/CE. Ces mesures étant indispensables au bon fonctionnement de l'ensemble du cadre réglementaire, elles devraient être adoptées dans les plus brefs délais.

(31) Il convient donc de modifier en conséquence la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n° 726/2004,

ONT ARRÊTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

([1]) JO L 184 du 17.7.1999, p. 23. Décision modifiée par la décision 2006/512/CE (JO L 200 du 22.7.2006, p. 11).

▼B

CHAPITRE 1

OBJET ET DÉFINITIONS

Article premier

Objet

Le présent règlement établit des règles spécifiques pour l'autorisation, la surveillance et la pharmacovigilance en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante.

Article 2

Définitions

1. Outre les définitions figurant à l'article 1er de la directive 2001/83/CE et à l'article 3, points a) à l) et o) à q), de la directive 2004/23/CE, les définitions suivantes s'appliquent aux fins du présent règlement:

a) «médicament de thérapie innovante»: l'un des médicaments à usage humain suivants:

— un médicament de thérapie génique tel que défini dans l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE,

— un médicament de thérapie cellulaire somatique tel que défini dans l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE,

— un produit issu de l'ingénierie tissulaire tel que défini au point b);

b) «produit issu de l'ingénierie tissulaire»: un produit:

— qui contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué, et

— qui est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but.

Un produit issu de l'ingénierie tissulaire peut contenir des cellules ou des tissus d'origine humaine ou d'origine animale, ou les deux. Les cellules ou tissus peuvent être viables ou non viables. Il peut également contenir des substances supplémentaires, telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des supports ou des matrices.

Les produits contenant ou consistant exclusivement en des cellules et/ou des tissus humains ou animaux non viables, qui ne comprennent pas de cellule ou tissu viable et dont l'action principale n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques, sont exclus de la présente définition;

c) sont considérés comme «issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire» les cellules ou tissus qui répondent à au moins l'une des conditions suivantes:

— les cellules ou tissus ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés. Les manipulations énumérées à l'annexe I, en particulier, ne sont pas considérées comme des manipulations substantielles,

▼B

— les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur;

d) «médicament combiné de thérapie innovante»: un médicament de thérapie innovante qui satisfait aux conditions suivantes:

— il doit incorporer comme partie intégrante un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE, et

— sa partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables, ou

— sa partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action qui peut être considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités.

2. Quand un produit contient des cellules ou tissus viables, l'action pharmacologique, immunologique ou métabolique de ces cellules ou tissus doit être considérée comme le mode d'action principal du produit.

3. Un médicament de thérapie innovante contenant à la fois des cellules ou tissus autologues (provenant du patient lui-même) et des cellules ou tissus allogéniques (provenant d'un autre être humain) est considéré comme étant à usage allogénique.

4. Un produit qui peut répondre à la fois à la définition de «produit issu de l'ingénierie tissulaire» et à celle de «médicament de thérapie cellulaire somatique» est considéré comme un produit issu de l'ingénierie tissulaire.

5. Un produit susceptible de relever de la définition:

— de «médicament de thérapie cellulaire somatique» ou de «produit issu de l'ingénierie tissulaire», et

— de «médicament de thérapie génique»,

est considéré comme médicament de thérapie génique.

CHAPITRE 2

EXIGENCES EN MATIÈRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Article 3

Don, obtention et contrôle

Lorsqu'un médicament de thérapie innovante contient des cellules ou tissus humains, le don, l'obtention et le contrôle de ces cellules ou tissus sont effectués conformément à la directive 2004/23/CE.

Article 4

Essais cliniques

1. Les règles établies à l'article 6, paragraphe 7, ainsi qu'à l'article 9, paragraphes 4 et 6, de la directive 2001/20/CE en ce qui concerne les médicaments de thérapie génique et de thérapie cellulaire somatique s'appliquent aux produits issus de l'ingénierie tissulaire.

2. Après avoir consulté l'Agence, la Commission formule des lignes directrices détaillées relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne spécifiquement les médicaments de thérapie innovante.

▼B

Article 5

Bonnes pratiques de fabrication

Après avoir consulté l'Agence, la Commission formule des lignes directrices en conformité avec les principes des bonnes pratiques de fabrication et concernant spécifiquement les médicaments de thérapie innovante.

Article 6

Questions spécifiques aux dispositifs médicaux

1. Tout dispositif médical faisant partie d'un médicament combiné de thérapie innovante répond aux exigences essentielles énoncées à l'annexe I de la directive 93/42/CEE.

2. Tout dispositif médical implantable actif faisant partie d'un médicament combiné de thérapie innovante répond aux exigences essentielles énoncées à l'annexe I de la directive 90/385/CEE.

Article 7

Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie innovante contenant des dispositifs

Outre les exigences figurant à l'article 6, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004, les demandes d'autorisation concernant un médicament de thérapie innovante contenant des dispositifs médicaux, des biomatériaux, des supports ou des matrices incluent une description des caractéristiques physiques et du fonctionnement dudit produit, ainsi qu'une description de ses méthodes de conception, conformément à l'annexe I de la directive 2001/83/CE.

CHAPITRE 3

PROCÉDURE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Article 8

Procédure d'évaluation

1. Le comité des médicaments à usage humain consulte le comité des thérapies innovantes sur toute évaluation scientifique des médicaments de thérapie innovante nécessaire à la formulation des avis scientifiques visés à l'article 5, paragraphes 2 et 3, du règlement (CE) n° 726/2004. Le comité des thérapies innovantes est également consulté en cas de réexamen d'un avis conformément à l'article 9, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004.

2. Lorsqu'il prépare un projet d'avis soumis à l'approbation finale du comité des médicaments à usage humain, le comité des thérapies innovantes s'emploie à parvenir à un consensus scientifique. Si un tel consensus n'est pas possible, le comité des thérapies innovantes adopte la position de la majorité de ses membres. Le projet d'avis mentionne les opinions divergentes et les raisons qui les motivent.

▼B

3. Le projet d'avis formulé par le comité des thérapies innovantes au titre du paragraphe 1 est transmis en temps utile au président du comité des médicaments à usage humain, de sorte que le délai fixé à l'article 6, paragraphe 3, ou à l'article 9, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004 puisse être respecté.

4. Lorsque l'avis scientifique concernant un médicament de thérapie innovante formulé par le comité des médicaments à usage humain en vertu de l'article 5, paragraphes 2 et 3, du règlement (CE) n° 726/2004 n'est pas conforme au projet d'avis du comité des thérapies innovantes, le comité des médicaments à usage humain annexe à son avis une explication circonstanciée des raisons scientifiques ayant motivé les différences.

5. L'Agence établit des procédures spécifiques pour l'application des paragraphes 1 à 4.

Article 9

Médicaments combinés de thérapie innovante

1. Dans le cas d'un médicament combiné de thérapie innovante, l'ensemble du produit fait l'objet d'une évaluation finale par l'Agence.

2. La demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament combiné de thérapie innovante inclut les éléments prouvant la conformité avec les exigences essentielles visées à l'article 6.

3. La demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament combiné de thérapie innovante inclut, lorsqu'ils sont disponibles, les résultats de l'évaluation par un organisme notifié conformément à la directive 93/42/CEE ou à la directive 90/385/CEE de la partie du dispositif médical ou de la partie du dispositif médical implantable actif.

L'Agence reconnaît les résultats obtenus à cette occasion dans son évaluation du médicament concerné.

L'Agence peut demander à l'organisme notifié de lui transmettre toute information relative aux résultats de l'évaluation qu'il a réalisée. L'organisme notifié communique ces informations dans un délai d'un mois.

Si la demande n'inclut pas les résultats de l'évaluation, l'Agence peut demander un avis sur la conformité du dispositif médical avec les exigences de l'annexe I de la directive 93/42/CEE ou de l'annexe 1 de la directive 90/385/CEE à un organisme notifié identifié avec le concours du demandeur, à moins que le comité des thérapies innovantes, conseillé par ses experts en dispositifs médicaux, ne décide qu'il n'est pas nécessaire de faire intervenir un organisme notifié.

CHAPITRE 4

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Article 10

Résumé des caractéristiques du produit

Par dérogation à l'article 11 de la directive 2001/83/CE, le résumé des caractéristiques du produit, dans le cas des médicaments de thérapie innovante, contient les informations énumérées à l'annexe II du présent règlement, dans l'ordre indiqué.

▼B

Article 11

Emballage extérieur/conditionnement primaire

Par dérogation à l'article 54 et à l'article 55, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, les indications énumérées à l'annexe III du présent règlement figurent sur l'emballage extérieur des médicaments de thérapie innovante ou, à défaut d'emballage extérieur, sur le conditionnement primaire.

Article 12

Conditionnement primaire spécial

Outre les indications prévues à l'article 55, paragraphes 2 et 3, de la directive 2001/83/CE, les indications suivantes figurent sur le conditionnement primaire des médicaments de thérapie innovante:

a) les codes uniques du don et du produit visés à l'article 8, paragraphe 2, de la directive 2004/23/CE;

b) dans le cas des médicaments de thérapie innovante à usage autologue, l'identifiant unique du patient et la mention «Usage autologue uniquement».

Article 13

Notice

1. Par dérogation à l'article 59, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, la notice d'un médicament de thérapie innovante est rédigée conformément au résumé des caractéristiques du produit et inclut les informations énumérées à l'annexe IV du présent règlement, dans l'ordre indiqué.

2. La notice reflète les résultats de la consultation de groupes cibles de patients, de sorte que sa lisibilité, sa clarté et sa facilité d'utilisation soient assurées.

CHAPITRE 5

EXIGENCES APPLICABLES APRÈS L'AUTORISATION

Article 14

Suivi de l'efficacité et des effets indésirables et gestion des risques après l'autorisation

1. Outre les exigences de pharmacovigilance instaurées par les articles 21 à 29 du règlement (CE) n° 726/2004, le demandeur précise, dans sa demande d'autorisation de mise sur le marché, les mesures envisagées pour assurer le suivi de l'efficacité et des effets indésirables des médicaments de thérapie innovante.

2. Lorsqu'il existe un motif de préoccupation particulier, la Commission, sur avis de l'Agence, exige au titre de l'autorisation de mise sur le marché la mise en place d'un système de gestion des risques ayant pour but de déceler, caractériser, prévenir ou réduire au minimum les risques liés aux médicaments de thérapie innovante, ainsi que l'évaluation de l'efficacité de ce système, ou la réalisation par le titulaire de l'autorisation après la mise sur le marché d'études spécifiques qui seront soumises à l'Agence pour évaluation.

▼B

En outre, l'Agence peut demander la présentation de rapports additionnels évaluant l'efficacité de tout système de gestion des risques et les résultats de toute étude qui aurait été réalisée.

L'évaluation de l'efficacité des éventuels systèmes de gestion des risques et les résultats des études effectuées sont inclus dans les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité, visés à l'article 24, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 726/2004.

3. L'Agence informe immédiatement la Commission si elle constate que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne s'est pas conformé aux exigences visées au paragraphe 2.

4. L'Agence établit des lignes directrices détaillées concernant la mise en œuvre des paragraphes 1, 2 et 3.

5. Si des incidents ou effets indésirables graves surviennent relativement à un médicament combiné de thérapie innovante, l'Agence en informe les autorités compétentes nationales concernées qui sont chargées de la mise en œuvre des directives 90/385/CEE, 93/42/CEE et 2004/23/CE.

Article 15

Traçabilité

1. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché concernant un médicament de thérapie innovante établit et tient à jour un système assurant la traçabilité du médicament concerné ainsi que de ses matières de départ et de ses matières premières, y compris toutes les substances en contact avec les éventuels tissus ou cellules, depuis leur origine jusqu'à l'hôpital, l'institution ou le cabinet de consultation où le médicament est utilisé, en passant par les étapes de fabrication, de conditionnement, de stockage, de transport et de distribution.

2. L'hôpital, l'institution ou le cabinet de consultation où est utilisé le médicament de thérapie innovante établissent et tiennent à jour un système permettant la traçabilité du patient et du produit. Ce système comporte suffisamment de détails pour que l'on puisse relier chaque produit au patient qui l'a reçu et inversement.

3. Lorsqu'un médicament de thérapie innovante contient des cellules ou tissus humains, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que l'hôpital, l'institution ou le cabinet de consultation où le médicament est utilisé s'assurent que les systèmes de traçabilité établis conformément aux paragraphes 1 et 2 du présent article complètent et respectent les exigences énoncées aux articles 8 et 14 de la directive 2004/23/CE pour ce qui est des cellules et tissus humains autres que les cellules sanguines, et aux articles 14 et 24 de la directive 2002/98/CE pour ce qui est des cellules sanguines humaines.

4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conserve les données visées au paragraphe 1 pendant au moins trente ans après la date de péremption du produit, ou plus longtemps si la Commission en fait une condition de l'autorisation de mise sur le marché.

5. En cas de faillite ou de liquidation du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, lorsque celle-ci n'est pas transférée à une autre entité juridique, les données visées au paragraphe 1 sont transmises à l'Agence.

▼B

6. Si l'autorisation de mise sur le marché est suspendue, révoquée ou retirée, le titulaire reste soumis aux obligations énoncées aux paragraphes 1, 3 et 4.

7. La Commission établit des lignes directrices détaillées concernant la mise en œuvre des paragraphes 1 à 6, en particulier en ce qui concerne le type et la quantité de données visées au paragraphe 1.

CHAPITRE 6

MESURES INCITATIVES

Article 16

Avis scientifique

1. Le demandeur ou le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché peut solliciter l'avis de l'Agence sur la conception et la mise en œuvre de la pharmacovigilance et du système de gestion des risques visé à l'article 14.

2. Par dérogation à l'article 8, paragraphe 1, du règlement (CE) n[o] 297/95 du Conseil du 10 février 1995 concernant les redevances dues à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments ([1]), une réduction de 90 % pour les petites et moyennes entreprises et de 65 % pour les autres demandeurs s'applique à la redevance due à l'Agence pour tout avis scientifique donné dans le cas des médicaments de thérapie innovante, en vertu du paragraphe 1 du présent article et de l'article 57, paragraphe 1, point n), du règlement (CE) n[o] 726/2004.

Article 17

Recommandation scientifique concernant la classification en tant que thérapie innovante

1. Tout demandeur ayant mis au point un produit à base de gènes, de cellules ou de tissus peut demander à l'Agence de formuler une recommandation scientifique visant à déterminer si le produit concerné répond, d'un point de vue scientifique, à la définition de médicament de thérapie innovante. L'Agence formule cette recommandation après avoir consulté la Commission et dans un délai de soixante jours à compter de la réception de la demande.

2. L'Agence publie le résumé des recommandations émises conformément au paragraphe 1, après suppression de toutes les informations confidentielles de nature commerciale.

Article 18

Certification de la qualité et des données non cliniques

Les petites et moyennes entreprises qui mettent au point un médicament de thérapie innovante peuvent soumettre à l'Agence toutes les données pertinentes sur la qualité et, lorsqu'elles sont disponibles, les données non cliniques requises au titre des modules 3 et 4 de l'annexe I de la directive 2001/83/CE, en vue d'une évaluation scientifique et d'une certification.

([1]) JO L 35 du 15.2.1995, p. 1. Règlement modifié en dernier lieu par le règlement (CE) n[o] 1905/2005 (JO L 304 du 23.11.2005, p. 1).

▼B

La Commission établit des dispositions relatives à l'évaluation et à la certification de ces données, conformément à la procédure de réglementation visée à l'article 26, paragraphe 2.

Article 19

Réduction de la redevance relative à l'autorisation de mise sur le marché

1. Par dérogation au règlement (CE) n° 297/95, la redevance relative à l'autorisation de mise sur le marché est réduite de 50 % si le demandeur est un hôpital ou une petite ou moyenne entreprise et peut prouver que le médicament de thérapie innovante concerné présente, au sein de la Communauté, un intérêt particulier pour la santé publique.

2. Les dispositions du paragraphe 1 sont également applicables aux redevances relatives aux activités menées par l'Agence au cours de la première année suivant l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché du médicament de thérapie innovante.

3. Les paragraphes 1 et 2 sont applicables pendant la période transitoire fixée à l'article 29.

CHAPITRE 7

COMITÉ DES THÉRAPIES INNOVANTES

Article 20

Comité des thérapies innovantes

1. Un comité des thérapies innovantes est institué au sein de l'Agence.

2. Sous réserve des dispositions du présent règlement, le règlement (CE) n° 726/2004 s'applique au comité des thérapies innovantes.

▼M1

3. Le directeur exécutif de l'Agence assure une coordination appropriée entre le comité des thérapies innovantes et les autres comités de l'Agence, en particulier le comité des médicaments à usage humain, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance et le comité des médicaments orphelins, leurs groupes de travail et tout autre groupe scientifique consultatif.

▼B

Article 21

Composition du comité des thérapies innovantes

1. Le comité des thérapies innovantes est composé comme suit:

a) cinq membres ou membres cooptés du comité des médicaments à usage humain, issus de cinq États membres, ainsi que leurs suppléants qui sont soit proposés par leur État membre respectif, soit, pour les membres cooptés du comité des médicaments à usage humain, sélectionnés par ce dernier sur le conseil du membre coopté correspondant. Ces cinq membres et leurs suppléants sont nommés par le comité des médicaments à usage humain;

▼B

b) un membre et un suppléant nommés par chaque État membre dont l'autorité compétente nationale n'est pas représentée parmi les membres et les suppléants nommés par le comité des médicaments à usage humain;

c) deux membres et deux suppléants nommés par la Commission, sur la base d'un appel public de manifestations d'intérêt et après consultation du Parlement européen, pour représenter les cliniciens;

d) deux membres et deux suppléants nommés par la Commission, sur la base d'un appel public de manifestations d'intérêt et après consultation du Parlement européen, pour représenter les associations de patients.

Les suppléants représentent les membres et votent pour ces derniers en leur absence.

2. Tous les membres du comité des thérapies innovantes sont choisis pour leurs qualifications scientifiques ou pour leur expérience en matière de médicaments de thérapie innovante. Aux fins du paragraphe 1, point b), les États membres coopèrent, sous la coordination du directeur exécutif de l'Agence, afin de faire en sorte que la composition finale du comité des thérapies innovantes assure une couverture appropriée et équilibrée des domaines scientifiques en rapport avec celles-ci, y compris les dispositifs médicaux, l'ingénierie tissulaire, la thérapie génique, la thérapie cellulaire, la biotechnologie, la chirurgie, la pharmacovigilance, la gestion des risques et l'éthique.

Au moins deux membres et deux suppléants du comité des thérapies innovantes doivent avoir des compétences scientifiques dans le domaine des dispositifs médicaux.

3. Les membres du comité des thérapies innovantes sont nommés pour une période de trois ans renouvelable. Ils peuvent être accompagnés d'experts lors des réunions du comité.

4. Le comité des thérapies innovantes élit parmi ses membres un président, pour un mandat de trois ans, renouvelable une fois.

5. Le nom et les qualifications scientifiques de tous les membres sont rendus publics par l'Agence, en particulier sur son site internet.

Article 22

Conflits d'intérêt

En sus des exigences visées à l'article 63 du règlement (CE) n° 726/2004, les membres et les suppléants du comité des thérapies innovantes ne peuvent avoir d'intérêt financier ou autre dans le secteur de la biotechnologie et des dispositifs médicaux qui serait de nature à compromettre leur impartialité. Tout intérêt indirect susceptible d'avoir un lien avec ces secteurs est déclaré dans le registre visé à l'article 63, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004.

▼B

Article 23

Tâches du comité des thérapies innovantes

Le comité des thérapies innovantes exerce les tâches suivantes:

a) formuler un projet d'avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament de thérapie innovante soumis à l'approbation finale du comité des médicaments à usage humain et conseiller celui-ci sur toute donnée obtenue lors de la mise au point d'un tel médicament;

b) donner un avis, conformément à l'article 17, sur le point de savoir si un produit relève de la définition du médicament de thérapie innovante;

c) conseiller le comité des médicaments à usage humain, à sa demande, sur tout médicament pour lequel l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité pourrait nécessiter une expertise dans l'un des domaines scientifiques visés à l'article 21, paragraphe 2;

d) formuler un avis sur toute question liée aux médicaments de thérapie innovante, à la demande du directeur exécutif de l'Agence ou de la Commission;

e) prêter son assistance scientifique lors de l'élaboration de tout document concernant la réalisation des objectifs du présent règlement;

f) fournir, à la demande de la Commission, une expertise et des conseils scientifiques pour toute initiative communautaire liée à la mise au point de thérapies et de médicaments innovants nécessitant une expertise dans l'un des domaines scientifiques visés à l'article 21, paragraphe 2;

g) contribuer aux procédures d'avis scientifique visées à l'article 16 du présent règlement et à l'article 57, paragraphe 1, point n), du règlement (CE) n° 726/2004.

CHAPITRE 8

DISPOSITIONS GÉNÉRALES ET FINALES

Article 24

Adaptation des annexes

La Commission modifie les annexes I à IV, après avoir consulté l'Agence et conformément à la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 26, paragraphe 3, afin de les adapter à l'évolution de la science et de la technique.

Article 25

Rapport et réexamen

Au plus tard le 30 décembre 2012, la Commission publie un rapport général sur l'application du présent règlement qui inclut des informations complètes sur les différents types de médicaments de thérapie innovante autorisés conformément au présent règlement.

▼B

Dans ce rapport, la Commission examine l'impact du progrès technique sur l'application du présent règlement. Elle réexamine également le champ d'application du présent règlement et, en particulier, le cadre réglementaire des médicaments combinés de thérapie innovante.

Article 26

Procédure de comité

1. La Commission est assistée par le comité permanent des médicaments à usage humain institué par l'article 121, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE.

2. Dans le cas où il est fait référence au présent paragraphe, les articles 5 et 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

La période prévue à l'article 5, paragraphe 6, de la décision 1999/468/CE est fixée à trois mois.

3. Lorsqu'il est fait référence au présent paragraphe, l'article 5 *bis*, paragraphes 1 à 4, et l'article 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

Article 27

Modifications du règlement (CE) n° 726/2004

Le règlement (CE) n° 726/2004 est modifié comme suit:

1) À l'article 13, paragraphe 1, premier alinéa, la première phrase est remplacée par le texte suivant:

   «Sans préjudice de l'article 4, paragraphes 4 et 5, de la directive 2001/83/CE, une autorisation de mise sur le marché délivrée conformément au présent règlement est valable dans l'ensemble de la Communauté.»

2) L'article 56 est modifié comme suit:

   a) au paragraphe 1, le point suivant est inséré:

      «d *bis*) du comité des thérapies innovantes;»;

   b) au paragraphe 2, premier alinéa, première phrase, les termes «paragraphe 1, points a) à d)» sont remplacés par les termes «paragraphe 1, points a) à d *bis*)».

3) L'annexe est modifiée comme suit:

   a) le point suivant est inséré:

      «1 *bis*. Médicaments de thérapie innovante, tels que définis à l'article 2 du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante (*).

      (*) JO L 324 du 10.12.2007, p. 121.»

   b) au point 3, le deuxième alinéa est remplacé par le texte suivant:

      «Après le 20 mai 2008, la Commission, après avoir consulté l'Agence, peut présenter toute proposition appropriée pour modifier ce point, et le Parlement européen et le Conseil statuent sur ce point conformément au traité.»

▼B

Article 28

Modifications de la directive 2001/83/CE

La directive 2001/83/CE est modifiée comme suit:

1) À l'article 1er, le point suivant est ajouté:

«4 *bis. Médicament de thérapie innovante*

Un produit tel que défini à l'article 2 du règlement (CE) nº 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante (*).

(*) JO L 324 du 10.12.2007, p. 121.»

2) À l'article 3, le point suivant est ajouté:

«7. aux médicaments de thérapie innovante, tels que définis dans le règlement (CE) nº 1394/2007, préparés de façon ponctuelle, selon des normes de qualité spécifiques, et utilisés au sein du même État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé.

La fabrication de ces produits est autorisée par l'autorité compétente de l'État membre. Les États membres veillent à ce que les exigences nationales de traçabilité et de pharmacovigilance, ainsi que les normes de qualité spécifiques mentionnées au présent paragraphe, soient équivalentes à celles prévues au niveau communautaire pour les médicaments de thérapie innovante pour lesquels une autorisation est nécessaire en application du règlement (CE) nº 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (*).

(*) JO L 136 du 30.4.2004, p. 1. Règlement modifié par le règlement (CE) nº 1901/2006 (JO L 378 du 27.12.2006, p. 1).»

3) À l'article 4, le paragraphe suivant est ajouté:

«5. La présente directive et tous les règlements visés par celle-ci n'affectent pas l'application des législations nationales interdisant ou limitant l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines ou animales, ou la vente, la distribution ou l'utilisation de médicaments contenant de telles cellules, consistant dans de telles cellules ou issus de celles-ci pour des motifs non prévus par la législation communautaire susmentionnée. Les États membres sont tenus de communiquer à la Commission les législations nationales concernées. La Commission met ces informations à la disposition du public dans un registre.»

▼C1

4) À l'article 6, paragraphe 1, le premier alinéa est remplacé par le texte suivant:

«Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre, conformément à la présente directive, ou qu'une autorisation n'ait été délivrée conformément aux dispositions du règlement (CE) n° 726/2004, lues en combinaison avec le règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique (*) et le règlement (CE) n° 1394/2007.

(*) JO L 378 du 27.12.2006, p. 1.»

▼B

Article 29

Période transitoire

1. Les médicaments de thérapie innovante autres que les produits issus de l'ingénierie tissulaire légalement sur le marché de la Communauté en vertu de la législation nationale ou communautaire le 30 décembre 2008 se conforment aux dispositions de celui-ci au plus tard le 30 décembre 2011.

2. Les produits issus de l'ingénierie tissulaire qui étaient légalement sur le marché de la Communauté en vertu de la législation nationale ou communautaire le 30 décembre 2008 doivent se conformer aux dispositions du présent règlement au plus tard le 30 décembre 2012.

3. Par dérogation à l'article 3, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 297/95, aucune redevance n'est due à l'Agence au titre des demandes d'autorisation des médicaments de thérapie innovante mentionnés aux paragraphes 1 et 2 du présent article.

Article 30

Entrée en vigueur

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Il est applicable à partir du 30 décembre 2008.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

▼B

ANNEXE I

Manipulations visées à l'article 2, paragraphe 1, point c), premier tiret

— découpage,

— broyage,

— façonnage,

— centrifugation,

— trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes,

— stérilisation,

— irradiation,

— séparation, concentration ou purification de cellules,

— filtration,

— lyophilisation,

— congélation,

— cryoconservation,

— vitrification.

▼B

ANNEXE II

Résumé des caractéristiques du produit visé à l'article 10

1. Nom du médicament.

2. Composition du produit:

2.1. description générale du produit accompagnée, le cas échéant, d'images et de dessins explicatifs;

2.2. composition qualitative et quantitative en substances actives et autres constituants du produit dont la connaissance est nécessaire à une utilisation, une administration ou une implantation correctes du produit. Si le produit contient des cellules ou des tissus, ils doivent être décrits de manière détaillée et leur origine spécifique indiquée, y compris l'espèce animale en cas d'origine non humaine.

Pour la liste des excipients, voir point 6.1.

3. Forme pharmaceutique.

4. Informations cliniques:

4.1. indications thérapeutiques;

4.2. posologie et instructions détaillées relatives à l'emploi, à l'application, à l'implantation ou à l'administration concernant les adultes et, le cas échéant, les enfants ou d'autres populations particulières; au besoin, des images et des dessins explicatifs peuvent être ajoutés;

4.3. contre-indications;

4.4. mises en garde et précautions particulières d'utilisation, notamment précautions particulières que doivent prendre les personnes qui manipulent ces médicaments, les administrent aux patients ou les leur implantent ainsi que les précautions devant éventuellement être prises par le patient;

4.5. interactions médicamenteuses et autres;

4.6. utilisation en cas de grossesse et d'allaitement;

4.7. effets sur la capacité de conduite et d'utilisation de machines;

4.8. effets indésirables;

4.9. surdosage (symptômes, mesures d'urgence).

5. Propriétés pharmacologiques:

5.1. propriétés pharmacodynamiques;

5.2. propriétés pharmacocinétiques;

5.3. données précliniques concernant l'innocuité.

6. Informations qualitatives:

6.1. liste des excipients, y compris des conservateurs;

6.2. incompatibilités;

6.3. durée de stabilité, si nécessaire après reconstitution du médicament ou si le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois;

6.4. précautions particulières de stockage;

6.5. nature et contenu du récipient et dispositif particulier d'utilisation, d'administration ou d'implantation, avec, si nécessaire, images et dessins explicatifs;

6.6. précautions et instructions particulières de manipulation et d'élimination d'un médicament de thérapie innovante qui a été utilisé, ou de déchets dérivés de ce médicament, s'il y a lieu, avec, si nécessaire, images et dessins explicatifs.

▼B

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché.

9. Date de la première autorisation ou du renouvellement de l'autorisation.

10. Date de mise à jour du texte.

▼B

ANNEXE III

Étiquetage de l'emballage extérieur/Conditionnement primaire visé à l'article 11

a) Le nom du médicament et, le cas échéant, la mention du destinataire (nourrissons, enfants ou adultes); la dénomination commune internationale (DCI) doit figurer ou, si le produit n'a pas de DCI, la dénomination commune.

b) Une description de la (des) substance(s) active(s) en termes qualitatif et quantitatif et, notamment lorsque le produit contient des cellules ou des tissus, la mention «ce produit contient des cellules d'origine humaine/animale [selon le cas]» ainsi qu'une brève description de ces cellules ou de ces tissus ainsi que de leur origine spécifique, y compris l'espèce animale en cas d'origine non humaine.

c) La forme pharmaceutique et, s'il y a lieu, le contenu en poids, en volume ou en unités de prises.

d) Une liste des excipients, y compris des conservateurs.

e) Le mode d'emploi, d'application, d'administration ou d'implantation et, s'il y a lieu, la voie d'administration. Le cas échéant, un espace est prévu pour indiquer la posologie prescrite.

f) Une mise en garde particulière selon laquelle le médicament doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants.

g) Une mise en garde spéciale si elle s'impose pour le médicament.

h) La date de péremption en clair (mois et année ainsi que jour le cas échéant).

i) Les précautions particulières de stockage, s'il y a lieu.

j) Les précautions particulières relatives à l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés de médicaments, le cas échéant, ainsi qu'une référence à tout système de collecte appropriée mis en place.

k) Le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, le nom du représentant du titulaire désigné par ce dernier.

l) Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché.

m) Le numéro du lot de fabrication et les codes uniques du don et du produit visés à l'article 8, paragraphe 2, de la directive 2004/23/CE.

n) En cas de médicaments de thérapie innovante à usage autologue, l'identifiant unique du patient et la mention «Usage autologue uniquement».

▼B

ANNEXE IV

Notice visée à l'article 13

a) Pour l'identification du médicament de thérapie innovante:

i) le nom du médicament de thérapie innovante et, le cas échéant, la mention du destinataire (nourrissons, enfants ou adultes). La dénomination commune doit figurer;

ii) la catégorie thérapeutique ou le type d'activité dans des termes aisément compréhensibles par le patient;

iii) dans le cas où le médicament contient des cellules ou des tissus, description de ces cellules ou tissus et de leur origine spécifique, y compris l'espèce animale en cas d'origine non humaine;

iv) dans le cas où le médicament contient des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux implantables actifs, description de ces dispositifs et de leur origine spécifique.

b) Les indications thérapeutiques.

c) Une énumération des informations nécessaires avant la prise ou l'utilisation du médicament, comprenant:

i) contre-indications;

ii) précautions d'emploi appropriées;

iii) interactions médicamenteuses et autres interactions (par exemple alcool, tabac, aliments) susceptibles d'affecter l'action du médicament;

iv) mises en garde spéciales;

v) le cas échéant, les effets possibles sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser certaines machines;

vi) les excipients dont la connaissance est importante pour une utilisation efficace et sans risque du médicament et qui figurent dans les indications détaillées publiées au titre de l'article 65 de la directive 2001/83/CE.

La liste doit aussi tenir compte de la situation particulière de certaines catégories d'utilisateurs comme les enfants, les femmes enceintes ou allaitant, les personnes âgées, les personnes présentant certaines pathologies spécifiques.

d) Les instructions nécessaires et habituelles pour une bonne utilisation, en particulier:

i) la posologie;

ii) le mode d'emploi, d'application, d'administration ou d'implantation et, le cas échéant, la voie d'administration;

et, s'il y a lieu, selon la nature du médicament:

iii) la fréquence de l'administration en précisant, si nécessaire, le moment auquel le médicament peut ou doit être administré;

iv) la durée du traitement, lorsqu'elle doit être limitée;

v) l'action à entreprendre en cas de surdosage (par exemple symptômes, mesures d'urgence);

vi) des informations sur l'attitude à adopter au cas où l'administration d'une ou de plusieurs doses a été omise;

vii) une recommandation explicite de consulter le médecin ou le pharmacien, selon le cas, pour toute précision concernant l'utilisation du médicament.

▼B

e) Une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament et, le cas échéant, l'action à entreprendre dans un cas semblable; le patient devrait être expressément invité à signaler à son médecin ou à son pharmacien tout effet indésirable qui ne serait pas décrit dans la notice.

f) Un renvoi à la date de péremption figurant sur l'emballage, avec:

   i) une mise en garde contre tout dépassement de cette date;

   ii) s'il y a lieu, les précautions particulières de stockage;

   iii) le cas échéant, une mise en garde contre certains signes visibles de détérioration;

   iv) la composition qualitative et quantitative complète;

   v) le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de la mise sur le marché et, s'il y a lieu, le nom de ses représentants désignés dans les États membres;

   vi) le nom et l'adresse du fabricant.

g) La date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois.